

재발성 갑상선 유두암에 대한 경피적 에탄올 주입술의 치료효과

연세대학교 의과대학 외과학교실, ¹영상의학교실, ²병리학교실

임치영 · 이잔디 · 남기현 · 장항석 · 정웅윤 · 김은경¹ · 양우익² · 박정수

Percutaneous Ethanol Injection Therapy for Locally Recurrent Papillary Thyroid Carcinoma

Chi Young Lim, M.D., Jandee Lee, M.D., Kee-Hyun Nam, M.D., Hang-Seok Chang, M.D., Woong Youn Chung, M.D., Eun-kyoung Kim, M.D.¹, Woo Ick Yang, M.D.², Cheong Soo Park, M.D.

Purpose: Percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) has been infrequently tried to treat hepatic tumors, thyroid tumors, and primary and secondary hyperparathyroidism. We adopted this technique for treating locally recurrent papillary thyroid carcinomas. The objective of this study is to evaluate the local therapeutic efficacy, side effects and complications of the PEIT for treating locally recurrent papillary thyroid carcinomas.

Methods: From October 2002 to September 2005, 16 papillary thyroid carcinoma patients (3 males and 13 females) with 24 histologically proven locally recurrent lesions underwent sonography-guided PEIT under local anesthesia when reoperation or other treatments were refused or contraindicated. Of the 24 nodules in 16 patients, 8 recurred in the thyroid bed, 13 recurred in the lateral neck nodes, and 3 recurred in the central neck nodes. Ethanol was injected every 3 months under sonographic guidance. The median follow-up period was 18 months (range: 7~37 months).

Results: All the patients tolerated the procedures well with only mild local pain. There were no major complications. Only one patient suffered from a transient vocal cord palsy. A significant decrease of tumor size was observed in all the lesions. The pre-injection diameter of the lesions ranged 5.5 to 25.0 mm (median: 9.9 mm), and this was decreased to 0 to 17 mm (median: 5.3 mm) after PEIT. Of the 4 lesions in 4 patients, the recurrent lesions disappeared completely.

Conclusion: Our experiences suggest that PEIT appears to be an effective alternative option for treating recurrent lesions of thyroid carcinomas in the properly selected patients. A large prospective study with long-term follow-up is necessary to determine if PEIT has an impact on survival and recurrences. (J Korean Surg Soc 2006;71:178-182)

Key Words: Papillary carcinoma, Thyroid neoplasm, Recurrence, Ethanol, Injection

중심 단어: 재발성 갑상선 유두암, 경피적 에탄올 주입술

Departments of Surgery, ¹Radiology, and ²Pathology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

갑상선 유두암은 전체 갑상선 악성종양의 80~85%로 가장 흔하며, 대부분 예후가 양호하여 10년 생존율이 90%에 이른다. 국소 재발은 대체적으로 10~20%의 낮은 빈도를 보이지만, 사망하는 환자들의 대다수가 상기도 부위의 국소 재발이 원인이며,⁽¹⁻³⁾ 높게는 50%의 사망률을 보이고 있다.⁽⁴⁾ 따라서, 갑상선암의 국소 재발에 의한 사망률을 최소화하기 위해서는 일차 수술 시에 근치적 수술을 시행하는 것 외에 재발 병소에 대한 적절한 치료를 시행하는 것도 중요하다.

국소 재발 갑상선암에 대한 치료는 재발암의 수술적 완전 절제가 표준 치료법이지만 일차 수술로 인해 변성된 해부학적 구조로 재수술에 따른 합병증 발생의 위험도가 높고 수술 시간도 길어질 가능성이 높아 전신 마취와 수술 고위험군에 있어서는 재수술 자체만으로도 많은 위험을 초래할 수 있다. 특히, 갑상선 제거부위의 재발암에 대한 재수술 시에는 반회후두신경의 손상이나 부갑상선 기능 저하 등의 합병증이 발생할 확률이 높다. 따라서 갑상선 재발암에 대해 수술을 대체할 수 있는 비침습적 방법들이 일부에서 시도된 바 있으며, 이 중 부갑상선 종양, 간암, 과기능성 갑상선 결절, 갑상선 낭종 등에 사용되어 온 경피적 에탄올 주입술이 대표적이다.⁽⁵⁻⁸⁾

책임저자 : 박정수, 서울시 서대문구 신촌동 134
☎ 120-752, 연세대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-2228-2111, Fax: 02-313-8289
E-mail: ysurg@yumc.yonsei.ac.kr

접수일 : 2006년 4월 25일, 게재승인일 : 2006년 6월 28일
본 논문의 요지는 제10차 아시아 내분비외과학회에서 발표된 내용임.

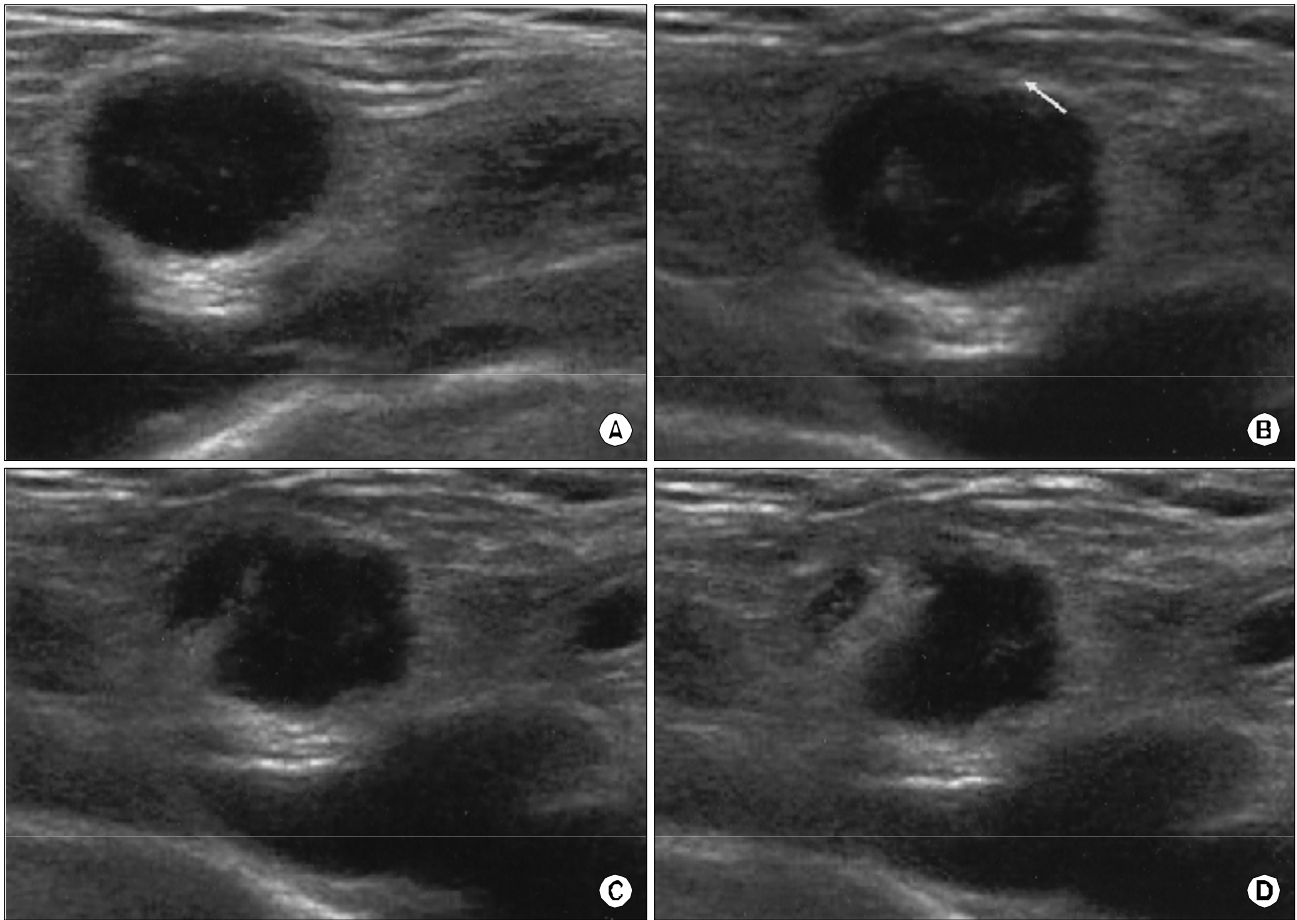


Fig. 1. Sonographic findings during procedure. (A) Sonogram reveals 1.0×1.0 cm nodule in thyroid bed. (B) Sonogram reveals nodule with needle in place (white arrow). (C) Image obtained at initial injection with small volume of ethanol (0.1 cc). (D) Image obtained at injection of large volume of ethanol.

이에 저자들은 비침습 경피적 에탄올 주입술의 국소 재발 갑상선 유두암에 대한 치료 효과를 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

방 법

갑상선 유두암으로 수술을 포함한 일차 치료를 받고 경과 관찰 중 갑상선 제거 부위 또는 경부 림프절에 국소 재발이 발생하여 수술적 치료가 필요한 환자 중 심폐질환 등으로 전신 마취 및 재수술의 고위험군(n=6)과 재수술을 거부하는 환자(n=10) 16예를 대상으로 2002년 10월부터 2005년 9월 말까지 3년간 전향적 연구를 시행하였다. 총 16예 중 남자가 3예, 여자가 13예였으며, 평균 연령은 66세(31~74세)였다. 대상 환자들에 대한 일차 치료로써 갑상선 전절제술과 중앙 경부 림프절 청소술이 기본적으로 시행되었으며 광범위 측경부 림프절 청소술도 10예에서 시행되었다. 모든 예에서 수술 후 방사성 동위 원소 치료가 시행된 바 있다.

전 예에서 재발 병소에 대한 초음파 유도하 세침흡입 세포검사를 시행하여 24개의 재발 병소를 확인하였다. 모든 대상 환자로부터 경피적 에탄올 주입술에 대한 동의를 얻었으며, 치료 실패 시에는 재수술의 필요성을 설명하였다. 에탄올 주입은 초음파를 이용하여 세침을 정확히 재발 병소 내부에 위치시킨 후 99.9% 에탄올을 서서히 주입하였다. 첫 주입량은 0.1 cc 이하부터 시작하였으며, 에탄올의 효과에 의해 재발 병소의 음영도가 전체적으로 감소할 때까지 에탄올을 주입하였고(Fig. 1), 초음파 소견상 병소 외부로 유출되는 소견이 있거나 환자가 시술 부위에 심한 통증을 호소하는 경우는 즉시 중단하였다. 3개월 간격으로 초음파 유도하 세침흡입 세포검사를 다시 하여 잔여 종양 또는 암세포가 있으면 에탄올을 재주입하였다. 에탄올 주입은 잔여 종양이 소멸되거나 암세포가 증명되지 않을 때까지 3개월 간격으로 반복하였다.

치료 결과는 시술 전과 최종 에탄올 주입 3개월 후의 재발 병소의 크기를 비교하여 판정하였으며, 주입된 에탄올의 양, 주입 횟수, 부작용 등을 조사하였다. 평균 추적 관찰

Table 1. Treatment outcomes of percutaneous ethanol injection therapy

Recurred site	Thyroid bed		8
	Neck node	Central	3
		Lateral	13
Size change of recurred lesion	Thyroid bed (n=8) (mm)	Preinjection size	11.8 (5~21)
		Postinjection size	5.5 (0~14)
	Neck node (n=16) (mm)	Preinjection size	8 (6~29)
		Postinjection size	5 (0~20)
Injection frequency	1 (n=3) (mm)	Preinjection size	6.0 (5~29)
		Postinjection size	3.0 (0~6)
	2 (n=18) (mm)	Preinjection size	11.5 (6~20)
		Postinjection size	5.5 (0~20)
	3 (n=2) (mm)	Preinjection size	10 (8~12)
		Postinjection size	4.5 (4~5)
	4 (n=1) (mm)	Preinjection size	21
		Postinjection size	9

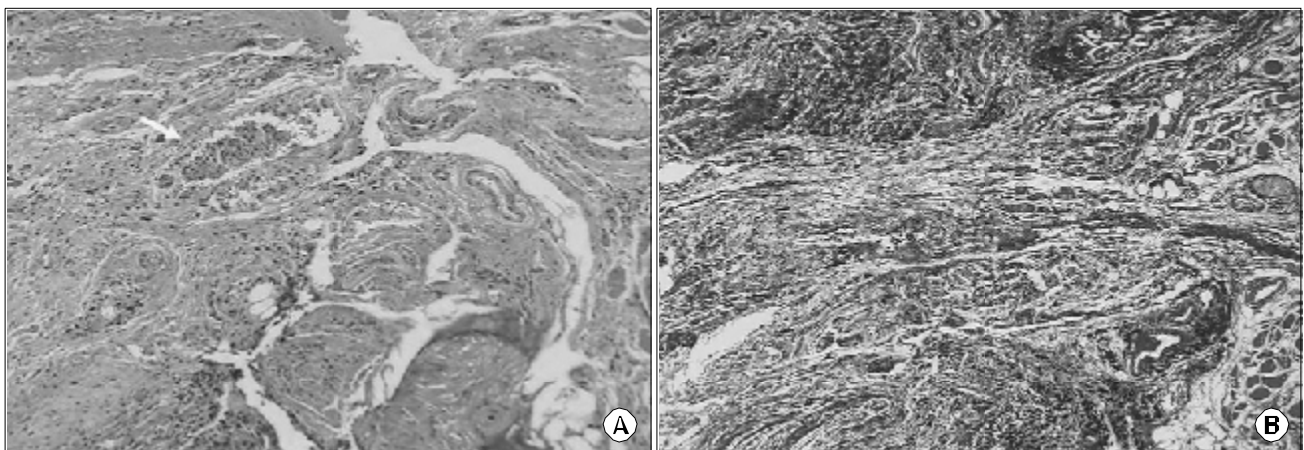


Fig. 2. Pathologic findings after percutaneous ethanol injection. (A) H&E (×100) reveals fibrous tissues surrounding tumor cells which are pointed with arrow. (B) Trichrome stain (×100) reveals blue stained fibrous tissues surrounding tumor cells.

기간은 18개월(7~37개월)이었다.

갑상선 제거 부위와 경부림프절에 발생한 재발 병소에 대한 경피적 에탄올 주입술 후 치료 효과의 비교에는 SPSS v12.0을 이용하여 Student T-test로 분석하였고, 유의수준은 $P < 0.05$ 인 경우를 의미 있는 것으로 판단하였다.

결 과

총 24개의 재발 병소 중 갑상선 제거 부위에 재발된 경우가 8개였고, 중앙구획 림프절에 재발된 경우가 3개, 측경부 림프절에 재발된 경우가 13개였다. 주입된 에탄올의 양은 평균 1.1 cc (0.3~3.0 cc)였으며, 1회 최대 주입용량은 2.0 cc였다. 1회만 주입한 병소는 3개, 2회 주입한 병소는 18개, 3회 주입한 병소는 2개, 4회 주입한 병소는 1개로 평균 주입

횟수는 2회였다. 시술 전 병소의 평균 크기는 9.9 mm (5.5~29.0 mm), 시술 후는 5.3 mm (0~17 mm)로 전체적으로 감소된 소견을 보였다. 특히, 4개의 병소는 추적 초음파 검사에서 재발 병소가 평균 1.2회 주입으로 소멸된 것으로 판정되었다. 재발 부위에 따른 치료 효과는 갑상선 제거 부위에 재발한 경우 시술 전 평균 크기가 11.8 mm (5~21 mm)였던 것이 시술 후에는 5.5 mm (0~14 mm)로 작아졌고, 경부 림프절에 재발된 경우는 시술 전 8 mm (6~29 mm), 시술 후 5 mm (0~20 mm)로 갑상선 제거 부위의 재발 병소에 대한 치료 효과가 통계학적 의의는 없었으나 상대적으로 좋았음을 알 수 있었다(Table 1).

경피적 에탄올 주입 시 모든 환자가 주입 부위에 일시적인 통증을 호소하였으나 24시간 내에 호전되었으며, 1예에서는 반회후두신경 손상에 의한 목소리의 변화가 관찰되었

으나 5일 후에 회복되었다.

추적 관찰기간 중 새로운 병소가 발견된 경우가 1에 있어 재수술을 시행하였는데, 갑상선 제거 부위에 재발된 병소에 경피적 에탄올 주입술을 시행하고 경과관찰 중 인접 부위에 새로운 병소가 발견되어 그 병소에 경피적 에탄올 주입술을 시행하였으나 시술 후 환자가 원하여 3개월 후 수술적 절제를 시행하였다. 수술 소견상 기존의 재발성 결절은 육안으로 확인할 수 없었으며, 새로이 발견되었던 병소는 크기가 1.6×1.0 cm에서 시술 후 0.2×0.2 cm로 현저히 감소된 소견을 보였다. 병리조직 검사상 육안으로 확인할 수 없었던 병소나 새로이 발견된 병소에서 모두 현미경적으로는 종양세포 주변에 에탄올의 영향에 의한 섬유성 변화들이 관찰되었으며, 특히 섬유성 변화를 관찰하기 위해 시행한 Trichrome 염색에서 파란색으로 염색된 섬유성 조직들이 대부분을 차지하고 있었다. 그러나 섬유성 조직 사이사이에 아주 드물기는 하나 암세포가 남아있는 것이 관찰되었다(Fig. 2).

고 찰

재발성 갑상선 유두암에 대한 비침습적인 치료 방법으로는 고주파 열치료를 이용하는 방법과 경피적 에탄올 주입술이 사용되고 있다.(9) Dupuy 등(10)은 고주파 열치료가 재발성 결절의 크기를 감소시키는 데에는 효과가 뛰어나지만 주변 조직으로의 열손상이 발생할 수 있어 반회후두신경이나 미주신경 근처에 시술할 때에는 신경 손상의 위험성이 높다고 하며, 또한 시술 후 통증이 심하여 시술 직후 일상생활이 어렵다고 하였다. 또한 고주파 열치료 후에는 반흔의 섬유화에 의해 해부학적 구조의 변형이 초래되어 재수술이 더욱 어렵게 되기 때문에 이미 경부 림프절 청소술을 시행한 환자군만을 대상으로 하는 것을 권하고 있다. 한편, Lewis 등(11)은 측경부 림프절에 재발된 14명의 갑상선 유두암 환자들에게 경피적 에탄올 주입술을 시행하여 29개의 결절 모두에서 크기가 감소되었음을 관찰하였다. Bennedbaek 등(12)은 재발 갑상선암의 경피적 에탄올 주입술 후 추적 관찰 중 당뇨병성 케톤산증으로 사망한 환자 1예를 부검한 결과 종괴 미세 혈관의 세포 탈수화와 단백질 변성으로 인한 혈전이 종괴 괴사의 주요기전이 된다고 보고하였다. 본 연구에서도 전예에서 병소 크기가 감소되었으며, 재수술이 시행된 예의 병리조직검사상 에탄올의 영향에 의한 종양세포 주변의 섬유성 변화를 관찰함으로써 경피적 에탄올 주입술의 치료 효과를 간접적으로 확인할 수 있었다.

경피적 에탄올 주입술을 이용한 양성 갑상선 낭종이나 결절 등의 치료 시 주입 횟수와 용량에 비례하여 낭종이나 결절의 크기가 감소한다고 되어있으나 재발성 갑상선암에서는 아직 이에 대한 보고는 없다.(13) 본 저자들은 경피적

에탄올 주입 3개월 후 초음파상 잔여 종양이 있고 세침 흡입 검사 결과가 암세포 양성으로 나오면 반복 주입을 하였다. 저자들의 경험으로도 주입 횟수가 많을수록 종양의 크기가 감소하는 경향이 있었다.

재수술과 비교하여 경피적 에탄올 주입술의 장점은 비침습적이면서 여러 번 반복 시행할 수 있다는 점이다. 재수술보다 경제적인 면에서 환자 부담이 적으며, 전신마취 등을 포함한 수술 합병증의 위험성이 없고, 외래에서 입원할 필요 없이 시술할 수 있어 시술 후에 일상 사회생활을 유지할 수 있는 장점이 있다. 또한 병기가 진행된 환자들 중 재수술을 거부하거나 수술 및 전신마취에 대한 고위험군에 대해서 암의 진행 억제 목적으로 사용할 수 있다. 본 전향적 연구에서도 대상 환자를 정하는데 있어서 재수술을 거부하거나 수술 및 전신마취에 위험도가 높은 환자만으로 국한시켰으며, 시술에 대한 충분한 설명 후 환자의 동의하에 시행하였다. 본 연구에서는 경피적 에탄올 주입술 후 갑상선 제거 부위와 경부 림프절의 재발 병소의 평균 크기의 감소율은 각각 45.5%와 37.5%로 갑상선 제거 부위에 대한 치료 효과가 상대적으로 좋았는데, 이는 갑상선 제거 부위의 재발 병소에 대한 재수술 시 반회후두신경 손상, 부갑상선 기능 저하증과 같은 심각한 합병증의 발생 가능성이 높다는 점을 고려하면 제한된 적응증 내에서는 경피적 에탄올 주입술이 수술적 치료를 대신할 수 있는 치료 방법으로서 가능성이 있을 것으로 생각한다.

그러나 이 같은 보존적인 시술을 하는데 있어서 간과되어서는 안될 점은 이 같은 치료가 아직까지는 근치적 치료가 아니라는 점이다. 갑상선암은 다중심성, 다발성으로 발병하는 빈도가 높기 때문에 초음파상에 관찰되지 않는 미세암이 존재할 가능성이 있기 때문이다.(14) 따라서 경피적 에탄올 주입술 후 초음파 소견상 재발 병소의 크기가 감소하였거나 없어졌다고 하여 재발된 결절이 완전히 치료되었다고 판단하기는 어렵다. 본 연구자들도 초음파 소견이나 육안으로는 관찰할 수 없을 정도로 크기가 감소된 재발 병소에서 수술 후 현미경적 잔여 암세포를 확인한 바 있다. 따라서 경피적 에탄올 주입술은 갑상선 전절제술을 포함한 측경부 림프절 청소술을 시행 받은 환자들 중 재수술 시행 시 고위험군이거나 재수술을 거부한 경우를 적응증으로 하는 것이 바람직하며, 시행 전에는 반드시 환자에게 경피적 에탄올 주입술이 완벽한 치료 방법이 될 수 없고 병의 진행을 어느 정도 완화시키는 정도라는 것을 주지시켜야 할 것이다. 그러나 본 연구에서 시행하지는 않았지만 향후에는 에탄올 주입으로 초음파 검사상 재발암이 아주 작아졌거나 없어진 경우에 현미경적 미세 잔존암을 소멸시키기 위하여 방사성 동위원소 촬영 후 적응증이 되는 환자는 고용량 방사성 동위원소 치료나 외부 방사선 치료를 추가하는 것을 고려해 볼 수 있을 것이다.

경피적 에탄올 주입술의 합병증으로는 반회후두신경 손

상, 국소 혹은 방사성 통증, 일시적인 발성장애, 혈중, 열감 등이 있다.(15,16) 특히 에탄올의 재발 병소 밖 유출로 인한 반회후두신경 손상은 가장 위험한 합병증이다. 본 연구에서도 에탄올 주입술 시 전 예에서 경미한 국소통증이 있었고, 병소 외부로의 에탄올 유출에 의한 일시적인 반회후두신경 손상을 1예 경험한 바 있다. 따라서 이 같은 합병증을 방지하기 위해서는 정확한 시술이 무엇보다도 중요하며, 즉, 에탄올 주입 전 초음파를 이용해 바늘 끝의 정확한 위치를 확인하여 에탄올을 0.1 cc 이하의 소량부터 시작하여 초음파 유도하에 서서히 주입하여야 할 것이다. 시술 중 재발 병소 밖 유출이 관찰되거나 환자가 심한 통증을 호소하면 즉시 시술을 중단하는 것이 중요하다.

결 론

이상의 결과로 경피적 에탄올 주입술은 안전하며 국소 재발 유두암에서 크기가 감소하거나 없어지는 단기 치료효과가 있음을 알 수 있어 비수술적 치료로서 병의 진행을 완화시킬 수 있다는 점을 보여주었다. 그러나, 본 시술은 일차 수술 후 재발한 환자들 중 심폐질환 등으로 재수술 시 위험도가 높을 것으로 예상되는 고위험군과 재수술을 거부하는 극히 제한된 환자들에서 이용될 수 있으며, 시술 후에도 세밀한 경과 관찰이 필요할 것이다. 에탄올 주입술이 비수술적 치료로서의 유용성을 인정받기 위해서는 향후 장기적인 추적 관찰과 재발률 및 생존율에 대한 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Parmentier C, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55:794-804.
- 2) Hirabayashi RN, Lindsay S. Carcinoma of the thyroid gland: a statistical study of 390 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1596-610.
- 3) McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, van Heerden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-96.
- 4) Grant CS, Hay ID, Gough IR, Bergstral EJ, Goellner JR, McConahey WM. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important? *Surgery* 1998; 104:954-62.
- 5) Livraghi T, Giorgio A, Marin G, de Sio I, Bolondi L, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long term results of percutaneous ethanol injection. *Radiology* 1995;197:101-18.
- 6) Martino E, Pacini F, Vitti P, Bartalena L. Percutaneous ethanol injection: what is its role in the management of nodular lesions of endocrine glands? *Eur J Endocrinol* 1995;132:300-1.
- 7) Cho YS, Lee HK, Ahn IM. Sonographically guided ethanol sclerotherapy for benign thyroid cysts: results in 22 patients. *AJR* 2000;174:213-6.
- 8) Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999;9:421-7.
- 9) Solbiati L, Ierace T, Cova L, Dellanoce M, Marelli P. Percutaneous ethanol injection of autonomously functioning thyroid nodule. *Rays* 1999;24:348-57.
- 10) Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001;130:971-7.
- 11) Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002;178:699-704.
- 12) Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedius L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1997;136:240-50.
- 13) Yasuda K, Ozaki O, Sugino K, Yamashita T, Tushima K, Ito K. Treatment of cystic lesions of the thyroid by ethanol instillation. *World J Surg* 1992;16:958-61.
- 14) Clark OH. Total thyroidectomy the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1983; 196:361-370.
- 15) Martino E, Murtas ML, Loviselli A, Piga M, Pertrini L, Miccoli P, et al. Percutaneous intranodular ethanol injection for treatment of autonomously functioning thyroid nodules. *Surgery* 1992;112:1161-5.
- 16) Özdemir H, Ilgit ET, Yucel C, Atilla S, Isik S, Cakir N, et al. Treatment of autonomous thyroid nodules: safety and efficacy of sonographically guided percutaneous injection of ethanol. *Am J Roentgenol* 1994;163:929-32.